

Année 1932

THÈSE

N° 474

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

MARCEL LAGARDE

né le 2 Octobre 1906 à BOISSE-PENCHOT (Aveyron)

Contribution à l'Etude
de la
Vaccinothérapie
anti-mélitococcique
par l'endoprotéine d'Abortus

Président : M^r le Professeur TANON..

IMPRIMERIE MOUYSET

145 bis, Rue d'Alésia, 145 bis

PARIS

—
1932

74



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Contribution à l'Etude
de la
Vaccinothérapie
anti-mélitococcique
par l'endoprotéine d'Abortus**

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

MARCEL LAGARDE

né le 2 Octobre 1906 à BOISSE-PENCHOT (Aveyron)

**Contribution à l'Etude
de la
Vaccinothérapie
anti-mélitococcique
par l'endoprotéine d'Abortus**

Président : M^r le Professeur TANON..

IMPRIMERIE MOUYSET

145 bis, Rue d'Alésia, 145 bis

PARIS

—
1932



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
	CARNOT.
	BEZANÇON.
Clinique médicale	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encé- phale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire.....	MULON.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri..	Pathologie médicale.
BROcq	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT ...	Pathologie chirurgicale
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT...	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART	
D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUGUENIN	Pathologie médicale.
HUTINEL	Hygiène.
JOANNON	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)..	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI ...	Neuro-psychiâtre.
LIAN	Pathologie médicale.
MULON	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ...	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉZARY	Dermatologie et syphili- graphie.
VALLÉRY-RADOT..	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS EN EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
GUÉNIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
LEQUEUX	Obstétrique.	RETTERER	Histologie.
LEROUX ..	Anatomie pathologique.	ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgic.
CHIRAY	— id. —	MOCQUOT	— id. —
DEBRÉ	— id. —	PROUST	— id. —
DUVOIR	— id. —	SCHWARTZ	— id. —
BASSET	Clinique chirurgic.	LE LORIER.....	— id. —
CHEVASSU	— id. —	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétric.
HEITZ-BOYER	— id. —	METZGER	— id. —

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLE -BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, L'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon frère

PAUL LAGARDE,

mort au champ d'honneur.

Pour qui sait comment il
mourut, le sacrifice de sa
vie restera le plus bel
exemple de l'abnégation et
du sentiment de l'honneur.

*A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE
qui ont dirigé nos premiers
pas dans la Médecine.*

*A MES MAITRES DE LA FACULTE DE PARIS
A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS
en particulier :*

*A Monsieur le Docteur Dufour,
Médecin de l'Hôpital Broussais;*

*A Monsieur le Docteur PISSAVY,
Médecin de l'Hôpital Cochin;*

*A Monsieur le Docteur ROUGET,
Chirurgien spécialiste de l'Hôpital Trousseau
qui nous ont accueilli ex-
terne dans leurs services
et dont la bienveillance
n'avait d'égale que l'abso-
lue confiance que nous
avons en eux.*

*A tous, j'exprime ici ma profonde reconnaissance et
mon attachement sincère. C'est à travailler à leur côté,
à les suivre et à les écouter, que j'ai compris toute la
grandeur et aussi toute la servitude de la tâche que j'en-
treprends.*

Je ne pourrai jamais m'acquitter assez de ma dette de reconnaissance envers ceux qui m'ont aidé et guidé dans la vie et dans le travail, mais je veux ici exprimer toute ma gratitude...

A MON PERE ET A MA MERE

dont l'affection et les sacrifices immenses m'ont permis d'avancer sans heurts et sans hésitations. Leur bonheur, j'en suis sûr, sera de me voir continuer dans la voie de l'effort et de l'honneur qu'ils m'ont toujours donnés en exemple.

AUX MIENS

A MES AMIS

*A Monsieur le Professeur TANON,
professeur d'Hygiène
à la Faculté de Médecine de Paris,
Conseiller technique du Ministre de la Santé publique,
Inspecteur général des Services Techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

En témoignage de notre
profonde reconnaissance
pour le très grand hon-
neur qu'il nous fit d'accep-
ter la présidence de cette
thèse.

A MES JUGES.

*A Monsieur le Docteur CAMBESSEDES,
Ancien chef de clinique de la Faculté,
Médecin inspecteur des épidémies,*

qui a bien voulu nous
fournir le sujet de notre
thèse et nous guider dans
ce travail.

INTRODUCTION

La fièvre de Malte, dite encore mélitococcie ou fièvre ondulante, est une maladie d'étude relativement récente. Son existence paraît ancienne : Hippocrate en ferait foi lorsqu'il décrit dans l'île grecque de Thasos la présence de « formes fébriles continues, de longue durée, sans début brusque, sans phénomènes digestifs particuliers et d'une durée très inégale, tantôt courte, tantôt longue, tantôt trop longue. Ces formes fébriles, pour la plupart accompagnées de rechutes de durée variable..., ne s'accompagnent point de décès... ». Mais, à vrai dire, depuis Hippocrate jusqu'au siècle dernier, cette maladie ne semble pas avoir beaucoup attiré l'observation des praticiens; aussi peut-on dire, avec Cambessédès, que cette affection ne s'est vraiment révélée qu'à la fin du siècle dernier, par la curieuse épidémie qui sévissait alors dans l'île de Malte.

C'est en 1886 qu'un médecin anglais, Bruce, attaché à l'étude de l'épidémie, découvrit le microbe (*Micrococcus Melitensis*). Les recherches scientifiques se poursuivirent, aboutissant, en 1905, à la découverte du rôle de la chèvre comme réservoir de virus (le lait et les urines pouvant renfermer le Mélitocoque).

Pour si importantes qu'apparussent alors ces découvertes, elles ne suffirent point à enrayer l'épidémie, bien au contraire; de l'île de Malte, la maladie s'étendit progressivement à tout le bassin méditerranéen : toutes les îles et tous les pays de l'Europe et de l'Afrique du Nord, baignés par la Méditerranée, se trouvèrent successivement envahis. Des rivages méditerranéens, l'invasion gagna aussi l'intérieur des terres à ce point qu'aujourd'hui l'affection se trouve être signalée dans le monde entier :

En Europe : îles méditerranéennes (Malte, Chypre, Rhodes, Céphalonie, Corfou, Sardaigne, Sicile, Corse). France, Espagne, Italie, Grèce, Autriche, Scandinavie, Russie (côtes de Crimée et du Caucase) ;

En Afrique du Nord et du Sud : Algérie, Tunisie, Tripolitaine, régions du Soudan, du lac Tchad, du Haut-Nil, Transvaal, colonie du Cap;

En Asie : Asie Mineure, Indes, Chine;

En Océanie : Iles Philippines;

En Amérique du Nord et du Sud : vallée du Mississipi, Texas, Haïti, Porto-Rico, Vénézuéla, Brésil.

En France, c'est en 1906 et dans la région parisienne que les premiers cas de fièvre de Malte sont remarqués (Danlos, Wurtz, Tanon). Mais, ce sont là des cas isolés et « il faut arriver à 1909 pour avoir connaissance des sept cas de Marseille (Simond, Aubert, Blanchard) et surtout de l'épidémie des Cévennes, où, dans la région de

Saint-Martial (Hérault) cent vingt-six personnes sont atteintes (Aubert, Cantaloube). Dès lors, une série de communications vont faire connaître des cas nouveaux plus ou moins groupés dans la région méditerranéenne. Atténuée en 1912, cette poussée épidémique reprend en 1922 dans les départements en bordure de la Méditerranée, pour atteindre peu à peu les départements contigus ».

Comment nous expliquer une extension aussi grande de la maladie? Le problème est apparu beaucoup plus complexe qu'il n'avait semblé tout d'abord, en raison de la multiplicité des sources et des voies de contagion, difficiles à éviter.

SOURCES DE CONTAGION : La chèvre, animal très répandu, est assurément le grand réservoir de virus; mais le dépistage des chèvres contaminées ne va pas sans difficultés : en dehors de l'avortement, symptôme habituel mais non absolu, il n'existe pas d'autre signe permettant de soupçonner cliniquement la maladie.

La brebis, nous le savons aujourd'hui, se montre infectée presque aussi souvent que la chèvre.

La vache présente une maladie homologue : l'avortement épizootique. Bang, en 1896, en a décrit l'agent infectieux (*Bacillus Abortus*). Classiquement, cette affection des bovidés n'atteint jamais l'homme; mais un fait est particulièrement intéressant à noter : Miss Evans, en Amérique, a montré en 1918 que le *Bacillus Abortus* de Bang et le *Micrococcus Melitensis* de Bruce sont absolument identiques, à cette seule différence près que

l'homme n'est pas réceptif au bacille de Bang. Cependant, des auteurs ont rapporté des cas de contaminations humaines « survenues dans des régions où règne la maladie des bovidés et où la chèvre est inconnue ». Ces constatations et d'autres de même ordre ont fait naître une discussion, encore d'actualité, entre unicistes et dualistes : les uns soutenant l'unicité du microbe pour l'homme et la vache, les autres en soutenant la dualité.

Des auteurs (américains) ont montré le rôle joué par le porc, « chez qui la *Brucella* est virulente pour l'homme ».

D'autres (Tanon) ont rapporté des cas d'infection probable par le chien.

Le porc et le chien, comme aussi le chat et les animaux de basse-cour, sont susceptibles expérimentalement d'abriter le Mélitocoque.

Les animaux de laboratoire, singes, cobayes, souris, se montrent réceptifs, et chez tous « apparaît la possibilité d'une infection naturelle ainsi que l'importance des formes inapparentes de la maladie ».

A côté de ces cas de *source animale* (pratiquement les seuls à considérer), il ne semble pas négligeable de noter des cas (beaucoup plus rares, il est vrai) de *source humaine* :

Aussi bien que chez les animaux, le contact génital

peut être chez l'homme une source de contagion. Dans l'île de Malte, on a pu constater chez des soldats la co-existence de fièvre ondulante et de maladies vénériennes, et l'on a pu retrouver le Mélitocoque dans les urines et les sécrétions vaginales de prostituées.

La propagation de la mélitococcie ne paraît pas impossible des parents à l'enfant : Williams rapporte un cas d'infection in utero; il n'y eut pas d'avortement, mais l'enfant mourut quelques jours après la naissance.

Le nourrisson peut aussi être contaminé par le lait d'une mère ou d'une nourrice infectées.

VOIES DE CONTAGION : La *voie digestive* est sans conteste la plus importante :

— ingestion de laits contaminés, des sous-produits dérivés de ces laits;

— ingestion de légumes ou fruits souillés par les déjections des animaux malades (souillures accidentelles ou provoquées : arrosage, fumage) ;

— ingestion d'eau de puits contaminés par le voisinage de fosses à purin ou de tas de fumiers provenant d'étables infectées;

— mains sales des chevriers et des bergers, si facilement portées à la bouche;

— habitude de certains bouchers de se servir aux repas du même couteau servant à dépecer les animaux.

La *voie cutanée*, par excoriation tégumentaire, peut se joindre à la voie digestive.

Les cas de contamination de laboratoire par manipulations du Mélitocoque (aujourd'hui remplacé par l'Abortus, non pathogène pour l'homme) étaient nombreux.

On connaît les cas d'infection mélitococcique chez les vétérinaires ayant procédé à la délivrance des chèvres qui viennent d'avorter.

Un cas typique de contamination cutanée fut rapporté jadis par Darbois et Vergnes : « Onze cas de mélitococcie, dont deux entraînèrent la mort, étaient survenus dans une ferme de l'Aveyron; mais seules étaient atteintes les personnes employées aux soins du gros troupeau. Aucune femme n'avait été touchée; aucune femme n'avait à s'occuper des bêtes. En revanche, des maçons ayant travaillé à la réfection de la bergerie avaient été contaminés. » (Cambessédès.)

Ainsi donc, la fièvre de Malte nous apparaît comme une maladie très importante, tant par l'abondance de sa répartition dans les divers pays, que par la multiplicité des sources et des voies de contagion. C'est à dessein que nous nous sommes un peu étendus sur l'épidémiologie et l'étiologie de l'affection, au risque de dépasser le cadre de notre sujet, afin de mieux prouver la nécessité de posséder une thérapeutique efficace.

Mais encore est-il besoin, avant d'entreprendre un traitement, de poser un *diagnostic* ferme, car « nulle maladie spécifique n'offre un aspect clinique plus polymorphe ». Aucun symptôme n'est vraiment caractéristique : l'hépatomégalie et la splénomégalie sont communes avec d'autres affections. Cliniquement, le diagnostic s'appuiera sur l'évolution de longue durée avec une fièvre de courbe ondulante, l'anémie, les sueurs profuses, les algies, la constipation, le gros foie, la grosse rate, l'asthénie et certaines complications fréquentes (orchite, arthralgies). Mais les signes sont variables de présence ou d'intensité et du point de vue purement clinique, le diagnostic se montrera souvent fort délicat, surtout lorsqu'il s'agit d'un cas isolé, ce qui est assez habituel dans nos régions. Il faudra compter avec la mélitococcie dans toutes les pyrexies de longue durée; mais pour arriver à la certitude, on devra faire appel au laboratoire. Celui-ci fournit une méthode directe : l'hémoculture et deux méthodes indirectes : la séro-réaction de Wright, et la réaction à la mélitine de Burnet (intradermo-réaction).

La fièvre de Malte nous apparaît donc aujourd'hui comme une maladie parfaitement définie : nous en connaissons le microbe, l'étiologie, le diagnostic, et cependant, malgré toutes nos connaissances, les recherches et les procédés thérapeutiques n'ont offert jusqu'à présent que des résultats très capricieux. C'est précisément sur ce point, non encore à jour de la thérapeutique contre la fièvre de Malte, que nous avons voulu bâtir notre thèse.

Nous passerons en revue, très brièvement d'ailleurs, les divers procédés employés jusqu'ici, en insistant sur la vaccinothérapie habituelle, et nous soulignerons l'irrégularité des résultats diversement obtenus. Nous envisagerons ensuite l'étude d'un nouveau vaccin curatif préparé à partir de corps microbiens d'Abortus, qui, expérimenté au sein du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté par Cambessédès et Garnier, et défini par eux suivant une méthode générale imaginée par Reilly, nous paraît être aujourd'hui le vrai mode de traitement qu'on puisse opposer avec un succès constant à la fièvre de Malte.

Avant d'aborder notre étude, nous remercierons très vivement le D^r Cambessédès et le D^r Sée de la bienveillance qu'ils n'ont cessé de nous témoigner, et des précieux conseils qu'ils nous ont prodigués dans l'établissement de ce travail.

THÉRAPEUTIQUES DIVERSES

Afin de mieux établir, par comparaison, la valeur de la technique que nous voulons préconiser, il nous paraît digne d'intérêt de rappeler les diverses thérapeutiques employées jusqu'à ce jour et surtout leurs résultats.

Les procédés thérapeutiques que les auteurs ont utilisés contre la fièvre de Malte sont aussi nombreux que variés; mais nous pouvons distinguer schématiquement deux ordres de médications : symptomatique et curatrice.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il nous intéressera très peu; c'est avant tout celui de la plupart des syndromes infectieux :

Le malade est alité et isolé; les divers objets et utensiles en rapport avec son alimentation ou son hygiène seront fréquemment désinfectés.

Le régime alimentaire doit épouser la courbe fébrile; il sera sévère dans les périodes hyperthermiques, mais relativement substantiel dans l'intervalle des poussées, en raison de l'évolution chronique et cachectisante de l'affection.

Contre la fièvre on aura recours à l'hydrothérapie sous forme de bains, d'enveloppements frais, de lotions. Les antithermiques habituels et la quinine paraissent inutiles, parfois même nocifs (Cantaloube).

L'anémie croissante sera combattue par des préparations arsénicales et ferrugineuses.

Les algies diverses seront traitées par les enveloppements salicylés (Lagriffoul et Roger), la révulsion locale, les bromures, l'opium.

La constipation réclamera des laxatifs végétaux : jalap, scammonée.

L'asthénie bénéficiera de l'extrait surrénal, de l'adrénaline.

Les diverses complications (articulaires, testiculaires, pulmonaires, hémorragiques) seront traitées de la façon habituelle.

TRAITEMENT CURATIF

Les traitements dits curatifs comprennent de nombreuses médications, empiétant d'ailleurs les unes sur les autres. Pour la commodité de l'exposé, nous distinguerons :

Des médications anti-infectieuses non spécifiques ;

Des médications de choc ;

Des médications dites spécifiques.

I. — MEDICATIONS ANTI-INFECTIEUSES

On peut dire que contre la fièvre de Malte presque toute la gamme des agents anti-infectieux a été expérimentée :

Nous rappellerons pour mémoire les essais (infructueux) de traitement par la quinine en ingestion et en injection. Les premiers expérimentateurs avaient cru trouver là un médicament spécifique.

D'autres essais furent tentés par le bleu de méthylène, l'adrénaline (sans résultats).

L'injection intra-musculaire de sels mercuriels (méthode de Souligoux) a été préconisée.

Izar a employé l'éthylhydrocupréine et les dérivés acridiniques. Darré et Lafaille, à la suite d'Izar, ont beaucoup vanté la tryptaflavine ou gonacrine (1ctgr. par kilogramme corporel).

L'uroformine « per os » s'est montrée inactive à faibles doses et dangereuse à doses élevées (accidents urinaires) ; par voie intra-musculaire elle est inefficace autant que douloureuse.

Audain a expérimenté des solutions de nucléinate de soude en injections sous-cutanées.

Les métaux colloïdaux (collargol, électrargol, rhodium colloïdal or colloïdal) furent très en faveur (Bretilli, Bourget, Carrieu, Weill, Ménard).

L'abcès térébenthiné (abcès de fixation) n'a pas été négligé (méthode leucogène). On l'a vu influencer utilement la marche de la mélitococcie dans les formes traînantes où la vaccinothérapie avait échoué (Roziès, Chaix, Aycard).

De Partearroyo a vivement recommandé le néo-salvarsan (novarsénobenzol).

D'une façon générale, on peut dire que l'emploi de ces divers procédés a donné des succès comme aussi des échecs.

II. — MEDICATIONS DE CHOC

Contre la fièvre ondulante le choc colloïdoclasiqye de Widal a été recherché sous ses deux formes principales : les injections intra-veineuses et la protéinothérapie.

A) INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

Les auteurs se sont adressés à des médicaments variés. L'argent colloïdal (collargol) et l'argent électrique (électrargol) ont été mis en œuvre en tant que « médications choquantes ».

L'uroformine, sous forme de septicémine, a été très expérimentée et les résultats obtenus se sont montrés fort variables : Suzeau et Laurent enregistrent des succès; De Partearroyo et Montel, des échecs.

Roos et Paton-Martin, en Amérique, font un emploi courant d'un produit encore peu connu en France, le mercurochrome ou composé 202.

Burnet a tenté des injections intra-veineuses de vaccins, elles provoquèrent de violentes réactions et s'accompagnèrent de résultats.

Cambessédès et Cochez ont rapporté un cas de guérison à la suite d'une réaction extrêmement violente provoquée par l'injection endo-veineuse de 2/10 de cc. d'extraits de corps microbiens d'Abortus.

Des auteurs ont fait de la colloïdoclasothérapie *avec d'autres substances que des substances antiseptiques* : Lauze s'est, en effet, adressé au sérum glucosé intra-veineux, dont il a pu retirer d'heureux bénéfices.

B) PROTEINOTHERAPIE

Elle a été essayée sous ses quatre formes principales :

Peptonothérapie;

Lactothérapie;

Hémothérapie;

Autosérothérapie.

Les injections de peptones se sont montrées inopérantes.

Les injections de lait ont pu être utiles; mais les réactions dont elles s'accompagnent sont violentes et pénibles, et les malades refusent souvent ce mode de traitement.

Les injections de sang ont été utilisées sous forme d'auto-hémothérapie : Darbois, Girbal et Oddo ont publié quelques observations favorables. Courcoux, sur dix cas précocement traités, n'aurait enregistré qu'un échec. Par contre, Lauze n'a pu citer personnellement qu'un seul succès. Nous ne connaissons pas d'observation de mélitococciques traités par hétéro-hémothérapie.

Les injections de sérum du sang du malade (lymphothérapie d'Artault) ont, entre les mains d'Elnitz et de Liotard, réussi deux fois sur cinq.

Philip, Modinos (d'Alexandrie), Roziès, Lassablière, modifiant la lymphothérapie en phlycténothérapie obtiennent un pourcentage légèrement plus élevé.

III. — MÉDICATIONS SPECIFIQUES

Nous distinguerons :

La sérothérapie;

La vaccinothérapie.

A) SEROTHERAPIE

La thérapie à l'aide de sérum du sang de chevaux immunisés (hétéro-sérothérapie animale) s'est montrée jusqu'ici très inférieure. Citons les essais, pour la plupart infructueux, de Wright, Neusser et Fontanos, Eyre, Duran de Cottes, Aldridge, Fitzgerald, Ewald.

Les sérums les plus connus sont le sérum de Trambusti et Donzello avec lequel Barduzzi, Missiroli et Natali ont obtenu quelques résultats, et le sérum de Sergent, dont les effets furent inconstants (Sergent et Lhéritier).

La thérapie à l'aide du sérum humain (hétéro-sérothérapie humaine : sérum de convalescents et sérum de malades anciens) ne comprend pas assez d'observations pour permettre de se faire une juste opinion.

Nous ne reviendrons pas sur l'auto-sérothérapie.

Nous soulignerons les travaux de Duran de Cottes et de De Partearroyo, peu favorables à la sérothérapie, et nous nous résumerons en disant que, du point de vue pratique, la question actuelle de la sérothérapie anti-mélicoccique est loin d'être au point.

B) VACCINOTHERAPIE

Parlant du traitement de la fièvre ondulante, Burnet a pu écrire, ces dernières années, qu'en l'état actuel de nos connaissances, « on a l'impression que la vaccinothérapie anti-mélicoccique n'est pas mûre ». Si cette impression peut se justifier pour la variété habituelle des vaccins par émulsion de corps microbiens, nous montrerons qu'un vaccin obtenu par broyage de corps microbiens d'Abortus nous paraît aujourd'hui remplir toutes conditions de « maturité ». En matière de vaccinothérapie anti-mélicoccique nous distinguerons donc deux ordres de vaccins : des vaccins constitués par des corps microbiens en émulsion (stocks-vaccins et auto-vaccins) et des vaccins préparés à partir de corps microbiens broyés (extraits de corps microbiens).

1. STOCKS-VACCINS

a) Stocks-vaccins de Melitensis :

Les premières tentatives sérieuses de traitement de la fièvre de Malte par les stocks-vaccins de Melitensis (cultures chauffées) remontent à 1907 (Eyre, Rey et surtout Basset-Smith).

Sergent et Lhéritier en Algérie, Nicolle et Burnet à Tunis, Duran de Cottes en Espagne publient de nombreux essais; de même en Provence : Ranque et Senez, Dargein et Blazy.

Les stocks-vaccins les plus connus peuvent être groupés en trois catégories selon qu'ils ont été préparés par des procédés physiques, chimiques ou biologiques :

A. — Vaccins chauffés (procédés physiques) :

- a)* Vaccin de Rey;
- b)* Vaccin de Basset-Smith;
- c)* Vaccin de Sergent;
- d)* Vaccin de l'Institut Pasteur.

B. — Vaccins stérilisés par l'addition d'antiseptiques (procédés chimiques) :

- a)* Vaccin éthéré de Duran de Cottes;
- b)* Vaccin iodé de Ranque et Senez;
- c)* Vaccin fluoré de Nicolle.

C. — Vaccins sensibilisés par des procédés biologiques :

a) Avec le sérum des malades eux-mêmes : vaccin de Dargein et Blazy;

b) Avec le sérum des convalescents : vaccin de Corona.

Cette méthode de traitement par les stocks-vaccins n'a fourni que des résultats fort irréguliers, et les avis sont différents entre partisans et adversaires de la méthode :

A côté de résultats favorables obtenus par Rey, Basset-Smith, Nicolle, Corona, Roziès, Ranque et Senez, Sergent, Mignot, Kourilsky, d'Astros, Murel, Le Merle, Sivan, Gravier, Longeron, Morénas, Goigny, etc., d'autres auteurs (et parfois les mêmes qui ont retiré quelque bénéfice de la méthode) avouent de nombreux échecs : Eyre et Rey signalent des insuccès; de même Fiessenger, Halbron, Dargein, Vandeuve, Ducamp, etc.

Basset-Smith estime que les stocks-vaccins sont utiles dans les cas chroniques, mais dangereux dans les cas aigus. C'est aussi l'avis de De Partearroyo.

Bezançon et Philibert traitent la vaccinothérapie anti-mélicoccique d'inefficace et de dangereuse.

Burnet, qui a pourtant foi dans la méthode, a pu « écrire qu'elle était très discutée et malheureusement discutable »».

Alfred Coury est allé jusqu'à nier, non seulement l'efficacité, mais encore l'innocuité de la vaccinothérapie anti-mélitococcique actuelle.

Comme on le voit, les auteurs sont très partagés sur la valeur de la méthode.

b) Stocks-vaccins d'Abortus :

Contre la fièvre ondulante la vaccinothérapie s'est aussi adressée au *Bacillus Abortus* de Bang, qui présente toutes les propriétés du Mélitocoque sans être pathogène pour l'homme (ce qui facilite à l'extrême les manipulations de laboratoire) :

Aurichio aurait obtenu des succès en pratiquant deux injections intra-musculaires, chacune de 500 millions de germes.

Ledoux publie un échec.

Burnet a aussi expérimenté les stoks-vaccins d'Abortus, mais il souligne l'inconstance des résultats.

2. AUTO-VACCINS

L'Ecole espagnole, avec Ricardo Monagas, de Barcelone, publie des observations favorables aux auto-vaccins.

En France, l'Ecole Montpelliéraine, avec Lisbonne, Mlle Sentis, Dubois, Durand, citent des observations dans le même sens.

Lisbonne rapporte le cas d'un malade chez qui l'injection d'un auto-vaccin suffit à supprimer la fièvre dès la première piquûre; trois nouvelles injections consolidèrent la guérison. Cette méthode possède à son actif de réels succès et pourtant Courcoux, Lelong, Cordey, Dargein rapportent des observations où ils ne retirent aucun bénéfice d'un auto-vaccin.

A côté de la *vaccinothérapie par voie d'injection*, des auteurs ont tenté la *vaccinothérapie par voie digestive* :

Suivant les suggestions de Nicolle et de Conseil, Vassilopoulos, en Grèce, a expérimenté la vaccinothérapie par voie buccale dans deux cas classiques d'agglutination à 1/800 et 1/1.500 en administrant tous les deux jours, et le matin à jeun, 11 doses de 10 et de 26 cc. de vaccin.

Vassilopoulos et Prinyos ont aussi rapporté un troisième cas où la guérison fut amenée par l'administration, tous les deux jours, de 12 doses de 15 cc. de vaccin (chacune d'une culture de bacilles en bouillon depuis 10 jours et tués par la chaleur à 70°).

Ces observations sont trop peu nombreuses pour se faire une véritable opinion.

3. EXTRAITS DE CORPS MICROBIENS

Nous avons essayé de montrer combien les résultats obtenus par les diverses méthodes précédentes sont irréguliers. Des auteurs également dignes de foi enregistrent des succès, comme aussi des échecs. Il nous paraît à l'heure actuelle que c'est dans les extraits de

corps microbiens convenablement maniés que l'on doive rechercher la guérison la plus constante.

Les auteurs se sont adressés au Melitensis aussi bien qu'à l'Abortus :

a) Extraits de Melitensis,

La mélitine de Burnet (filtrat de culture de mélitococques) a donné d'excellents résultats.

Lemierre, Marchal et Gaubert, ainsi que Debré, Marie et Giroux rapportent des cas favorables.

b) Extraits d'Abortus.

A partir du bacille de Bang les auteurs ont préparé l'abortine (filtrat de culture d'Abortus) et l'endoprotéine (extrait de corps microbiens broyés, endoglobine de Reilly).

Courtois-Suffit, Garnier et Liège ont rapporté la guérison d'une fièvre ondulante de trois mois après une seule injection d'une endoprotéine (endoprotéine de Reilly).

Montel rapporte un autre cas de guérison d'une mélitococcie de quatre mois et subjuguée après une injection unique d'extrait d'Abortus.

Mais c'est, à notre avis, avec l'endoprotéine d'Abortus préparée par Cambessédès et Garnier que nous sommes en droit, aujourd'hui, d'exiger les résultats thérapeutiques les plus nombreux et les plus certains. Nous citerons personnellement une observation tout à fait démonstrative de l'efficacité de leur méthode et nous indiquerons les raisons des succès constants de cette nouvelle technique.

OBSERVATION

(Cette observation, que nous avons recueillie en Algérie, nous a été aimablement transmise par notre camarade de promotion le D^r R. Aboulker.)

Il s'agit d'une malade de 48 ans, habitant Alger, de situation aisée; ménopausée depuis 3 ans, et qui s'alite le 13 avril 1931 pour fièvre et asthénie croissante.

Quelques jours auparavant, la malade a consulté un médecin, s'accusant d'être fatiguée, d'avoir des vertiges et de ressentir une pesanteur douloureuse dans la région de l'hypo-chondre droit. Atteinte d'insuffisance hépatique, la malade suivait à cette époque son traitement habituel, consistant en prises matinales d'agocholine. L'état général s'aggravant, elle finit par s'aliter et fait appeler, le 13 avril, le D^r Ch. Aboulker.

D'un premier examen, le praticien remarque des taches rosées abdominales, du gargouillement de la fosse iliaque droite, une augmentation de volume du foie et de la rate, tous symptômes orientant le diagnostic vers une infection de la série typhique.

L'hémoculture pratiquée se montre négative.

Le traitement institué est purement symptomatique (désinfectants intestinaux, tonicardiaques, etc.).

Un séro-diagnostic est pratiqué qui montre une agglutination de l'Eberth au 1/50.

La recherche de l'hématozoaire est négative.

On fait une numération globulaire qui donne 6.500 globules blancs au cc. avec un pourcentage de :

41 polynucléaires neutrophiles;

1 éosinophile;

50 lymphocytes et moyens mononucléaires;

8 monocytes.

La température se maintient élevée entre 39° et 40°; mais le tufos est absent. A la diarrhée des tout premiers jours succède une constipation marquée, interrompue seulement sous l'influence des purgations. Le diagnostic de dothiènement-terrie paraît mal défini.

Au cours de la 3^e semaine, le 19^e jour, on assiste à l'émission de selles noirâtres, dans lesquelles la recherche du sang n'a pu être pratiquée.

La négativité des réactions humorales, les signes contradictoires n'affermissent pas le diagnostic, la constipation faisant aussi penser à la fièvre de Malte.

Cependant, du 25^e au 35^e jour, la température descend progressivement jusqu'au-dessous de 38°. Cette descente en lysis fait penser à nouveau à une fièvre typhoïde; mais bientôt la température remonte par oscillations, pour dépasser 39°.

L'examen de la courbe thermique montre une ondulation qui remet en faveur le diagnostic de fièvre de Malte, d'autant

plus que la malade accuse des sueurs assez abondantes, ainsi que des douleurs osseuses et articulaires. La palpation des tibias décèle des nodosités douloureuses.

Entre temps, et pour éliminer un autre diagnostic, on pratique la recherche du colibacille dans les urines : elle se montre négative.

Le 58^e jour, un choc protéinique est tenté qui paraît amener une rémission relative de la température : la fièvre oscille entre 37° et 38°. La malade se « sent mieux », reprend quelques forces et envisage de venir en France pour « changer d'air » ; mais le voyage projeté est brutalement ajourné par la mort accidentelle d'un des fils de la malade.

Très affective, cette dernière, complètement effondrée par le deuil qui l'accable, refuse les soins et néglige de s'alimenter. Elle tombe dans un état d'abattement extrême, l'asthénie et l'amaigrissement sont considérables ; la température a remonté, prenant, vers le 140^e jour, une allure véritablement hectique, avec des oscillations quotidiennes de 1°1/2 à 2°. Le pouls est alors rapide et mal frappé. Le foie est douloureux et hypertrophié. La constipation nécessite journallement des lavages intestinaux. L'anorexie est complète. Les sueurs, déjà marquées dans le premier stade de la maladie, sont littéralement profuses et deviennent intolérables, augmentées qu'elles sont par le climat humide et chaud de l'été algérois.

La cryogénine essayée paraît abaisser légèrement la température vespérale.

En présence d'une marche aussi prolongée de l'affection, la malade se cachectisant de plus en plus, la décision est prise de tenter le traitement par l'endoprotéine de Cambessédès et Garnier.

On s'assure d'abord de la recherche urinaire du sucre et de l'albumine qui se révèle négative.

La malade et l'entourage sont prévenus du choc que va provoquer l'injection.

Le 23 septembre (164^e jour de la maladie) on pratique dans la peau de la face externe du bras droit une injection de 1/10 de cc. d'Abortine.

On constate le lendemain une réaction locale : autour du point de l'injection se dessine une zone érythémateuse légèrement surélevée, prurigineuse et de l'étendue d'une petite paume de main. L'intra-dermo-réaction est donc positive et le diagnostic de fièvre de Malte est assuré.

Ce même jour (165^e jour de la maladie), à 15 heures, on pratique, suivant la technique préconisée, une injection intramusculaire de 1/2 cc. d'endoprotéine.

Dans la nuit, la fièvre monte à 40°4, s'accompagnant de frissons, de claquements de dents, de sueurs. Les phénomènes de choc sont donc évidents.

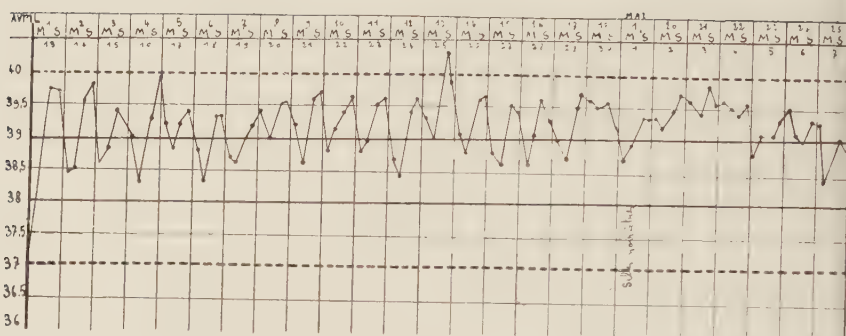
Dès le lendemain, la température est au-dessous de 38°. Le surlendemain, elle n'est plus qu'à 37°5 et le troisième jour il n'y a pratiquement plus de fièvre. Pendant quelques jours, la température prise matin et soir ne dépassa jamais 37°. après l'injection d'endoprotéine, l'apyrexie est absolue.

Le médecin attaché aux soins de la malade, personnellement soucieux de contrôler l'efficacité d'un nouveau vaccin qu'il expérimentait pour la première fois, tint à vérifier la courbe thermique durant un mois supplémentaire. Pendant six semaines la température vespérale marque 37°2 ou 37°3; mais dix jours

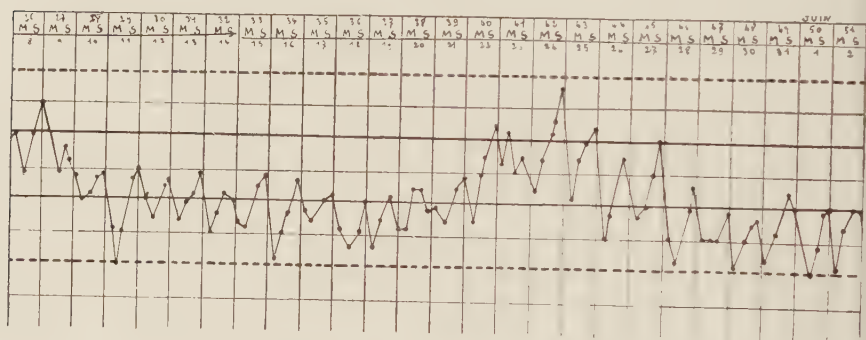
La malade, très amaigrie, physiquement et moralement déprimée, sentit peu à peu son appétit et ses forces revenir. Le foie et la rate diminuèrent rapidement de volume. La douleur du foie persista encore quelques jours, mais le médecin considéra ce symptôme comme très relatif, sachant sa malade une hépatique habituelle.

La malade, assez vite entrée en convalescence, partit en France un mois et demie environ après le traitement par l'endoprotéine.

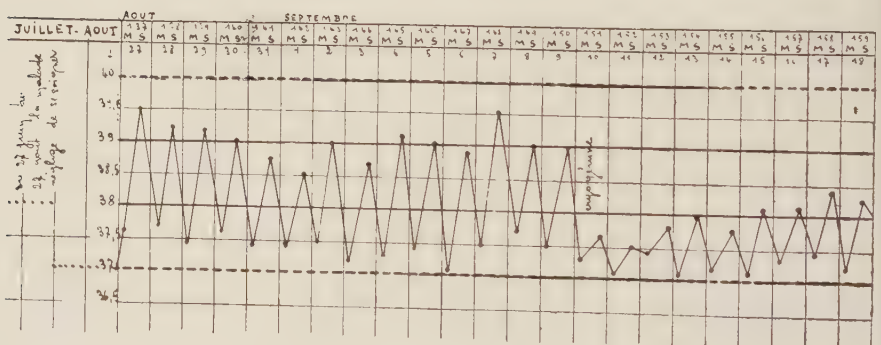
AVRIL — MAI



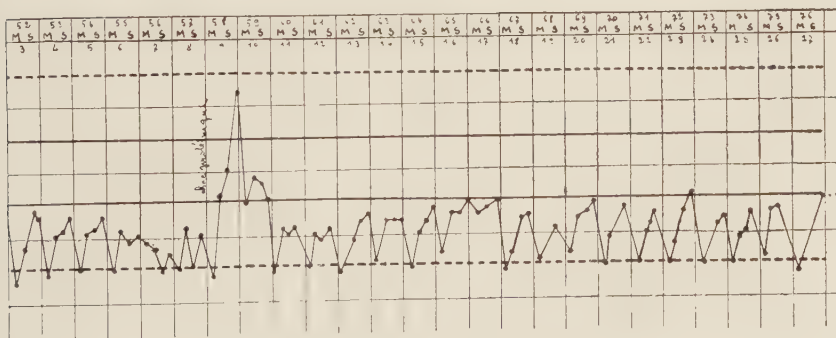
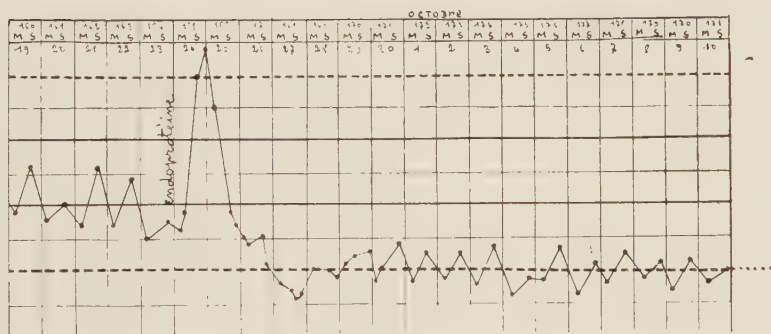
JUIN



AOÛT - SEPTEMBRE



OCTOBRE



DISCUSSION DE L'OBSERVATION

Du point de vue thérapeutique, ce qui nous frappe surtout à la lecture de notre observation, c'est :

1° La réaction locale très vive consécutive à l'injection intra-dermique d'Abortine;

2° La réaction générale violente provoquée par le choc de l'injection intra-musculaire de l'endoprotéine;

3° La guérison indiscutable succédant à ce choc.

Il paraît bien légitime de penser qu'il existe une relation de cause à effet entre l'intensité de la réaction générale et la guérison qui survient immédiatement après.

En outre, l'intensité de la réaction locale nous montre un état de grande sensibilisation du malade qui pouvait faire prévoir l'intensité de la réaction générale. De fait, notre observation n'est pas un cas particulier et ce sont bien là les conclusions auxquelles aboutissent Cambes-sédès et Garnier lorsqu'ils définissent la technique de leur méthode en se basant sur l'ensemble d'une trentaine d'observations.

Ces observations concernent des sujets d'âge différent, atteints de mélitococcie depuis un temps variable de quelques jours à quelques années (diversité évidemment préférable pour démontrer la constance d'une action thérapeutique).

Parmi ces observations, dix-neuf sont aussi démonstratives que la nôtre: une seule injection d'endoprotéine a suffi pour amener la guérison et il convient de souligner que dans toutes il apparaît nettement que la guérison n'a jamais été obtenue qu'à la faveur d'une réaction générale violente.

Les auteurs citent d'autres observations où la guérison nécessita une 2^e ou une 3^e injection. Ils mentionnent même des cas où la guérison survint moins rapidement, mais ce sont là des faits qui, loin de diminuer la valeur de la méthode, vont au contraire aider à consolider sa technique :

En effet, les cas dans lesquels la guérison nécessita plusieurs injections ou n'eut pas le temps d'être amenée (les malades n'ayant pu être suivis) sont tous des cas où les phénomènes réactionnels généraux manquèrent d'intensité. La dose d'antigène injectée n'avait pas été suffisante. Cette éventualité due au degré relativement faible de sensibilisation (allergie) se trouve d'ailleurs confirmée par l'expérience suivante : si chez un malade présentant une intra-dermoréaction de moyenne intensité on injecte des doses croissantes d'antigène, on observe que la guérison définitive ne survient qu'à la suite d'une injection suffisante pour déterminer un choc notable.

C'est là un fait d'ordre pratique qui n'est pas sans importance et les auteurs en tiennent grand compte pour définir la technique de leur procédé que nous allons maintenant étudier. Pour nous efforcer d'être complet, nous indiquerons auparavant la préparation et l'expérimentation de l'endoprotéine.

ENDOPROTÉINE

DE CAMBESSÉDÈS & GARNIER

Suivant la technique générale imaginée par Reilly à propos du traitement de la chancrelle, les auteurs préparent l'endoprotéine à partir du *Bacillus Abortus* de Bang, dont les manipulations n'offrent aucun danger d'infection. Nous emprunterons directement à leurs travaux.

I. — PREPARATION

Les cultures en milieu solide sur boîte de Roux sont recueillies par raclage au bout de 3 jours d'étuve. Les corps microbiens, desséchés dans le vide sulfurique, pesés et additionnés de 40 % de chlorure de sodium, sont broyés pendant plus d'une heure au mortier d'agate. La poudre est alors émulsionnée progressivement dans l'eau distillée, ajoutée à raison de 1 cc. pour 2 ctgr. de corps microbiens. Le mélange est abandonné 24 heures à la glacière, puis centrifugé. Le liquide surnageant,

isotonique et albumineux, est stérilisé par tyndallisation : il constitue l'antigène. Les protéines constituant de cet antigène microbien soluble sont essentiellement des nucléoprotéines et des globulines.

II. — EXPERIMENTATION

A. — Chez l'animal et chez l'homme normal : Cambessédès et Garnier ont expérimenté leur antigène chez l'animal par voies sous-cutanée et intra-veineuse et chez l'homme normal par voies intra-dermique, sous-cutanée, intra-musculaire et intra-veineuse. Il résulte de ces expérimentations que l'antigène soluble extrait du *Bacillus Abortus* peut être injecté à l'homme normal par voie intra-musculaire, à doses relativement élevées, sans entraîner de réactions locale ou générale. Par contre, il est nécessaire, si l'on a recours à la voie intra-veineuse, de précipiter les nucléo-albumines qui, à doses très faibles, engendrent des phénomènes de choc (antigène purifié). Mais les expériences les plus intéressantes sont évidemment celles qui concernent les sujets atteints de mélitococcie.

B. — Chez le mélitococcique, nous considérerons, d'une part les effets des injections de l'antigène microbien, d'autre part les modifications humorales consécutives à ces injections.

1. Effets des injections de l'antigène microbien.

a) Injections intra-dermiques : L'inoculation intra-dermique d'un filtrat de culture de Mélitocoque (mélitine)

ou d'Abortus (abortine) détermine une réaction inflammatoire spécifique que Burnet a bien mis en valeur pour le diagnostic de la mélitococcie (intra-dermo-réaction de Burnet). L'antigène de Cambessédès et Garnier « permet d'obtenir un effet similaire », mais les auteurs font ressortir la variabilité réactionnelle des divers sujets, « les uns manifestant une intolérance légère vis-à-vis de l'antigène, les autres une susceptibilité plus marquée ».

Le degré de sensibilisation du malade paraît principalement dépendre de l'aptitude réactionnelle des sujets, fort différente suivant la constitution héréditaire ou acquise.

b) Injections intra-musculaires : L'injection intra-musculaire d'antigène brut à la dose de 2/10 de cc. à 1 cc. (dose inoffensive pour un sujet sain) provoque « dans un délai de 6 à 8 heures des phénomènes généraux allant de la simple exacerbation thermique à un syndrome de choc avec frisson, malaise général, forte hyperthermie ». Ces accidents, pour impressionnants qu'ils apparaissent à l'entourage, restent cependant sans gravité et ne persistent pas; 24 à 48 heures après, les phénomènes disparaissent et la température tombe à la normale.

Ainsi donc le conflit de l'organisme sensibilisé avec l'antigène microbien homologue se traduit par un choc absolument identique à celui qu'eût déterminé l'inoculation sous la peau, à doses notablement plus élevées,

d'une protéine hétérogène ou encore l'injection dans les veines de différentes substances colloïdales. Malgré cette symptomatologie d'apparence banale les phénomènes observés sont pourtant de nature spécifique puisque les mêmes doses injectées à l'homme normal ne sont suivies d'aucun phénomène cliniquement appréciable.

Par ailleurs, l'intensité de ces réactions générales peut être prévue par le résultat de l'intra-dermo-réaction.

Comme il était aisé à prévoir, il existe en effet une relation étroite entre l'intensité de la réaction locale intra-dermique et l'intensité de la réaction générale provoquée par l'injection intra-musculaire. On peut donc déjà tirer la conclusion que, selon les malades, les doses d'antigène nécessaires pour déterminer les mêmes accidents généraux sont très variables. C'est le degré d'intolérance acquise par le sujet qui, en présence d'une même quantité de produit injecté, réglera l'étendue des phénomènes réactionnels.

c) Injections intra-veineuses : par voie intra-veineuse seule est permise l'injection d'antigène purifié (globulines). L'antigène brut n'est pas indiqué pour les raisons déjà exposées.

De même que pour la voie intra-musculaire des doses entièrement inoffensives pour des sujets sains entraînent chez le mélitococcique l'apparition d'un syndrome de choc très accentué. En raison de la dispersion rapide de l'antigène dans le sang, les phénomènes réactionnels

apparaissent très promptement (dans l'heure qui suit l'injection). La réaction se montre d'autant plus intense que le sujet se montrait plus sensibilisé vis-à-vis de l'antigène lors de l'épreuve intra-dermique.

2. — Modifications humorales provoquées par les injections d'antigène.

Des expériences il résulte que l'injection d'antigène provoque dans le sang l'augmentation rapide des anticorps apparus au cours de l'infection. C'est dans l'aptitude réactionnelle du sujet acquise au cours de l'infection que les auteurs voient la raison d'une réponse aussi rapide. De fait, l'élévation du taux des anticorps est parallèle au degré de sensibilisation du sujet et partant à la violence des phénomènes provoqués. Teissier, Reilly et Rivalier ont rapporté des faits similaires dans leurs études sur l'infection chancreuse. Comme le fait a été démontré au cours de l'infection chancreuse, les injections répétées d'antigène provoquent une désensibilisation, c'est-à-dire qu'à la suite d'injections répétées nous assistons à une accoutumance rapide de l'organisme infecté vis-à-vis de la protéine microbienne homologue : déjà huit jours après une première injection une dose double du produit inoculé par voie intra-musculaire détermine une réaction moindre que la première, si l'on en juge par le faible degré de la montée thermique et surtout par la diminution des symptômes généraux (courbature, frissons, etc.). Dans la mise en pratique

du traitement, les auteurs tiennent compte de ces phénomènes de désensibilisation qui exigent, lorsqu'on voudra provoquer une succession de phénomènes d'intensité comparable, d'augmenter rapidement les doses dans des proportions importantes.

III. — TECHNIQUE DE LA METHODE

Avant tout traitement il est nécessaire d'évaluer à l'aide de l'intra-dermo-réaction la susceptibilité du sujet vis-à-vis de l'antigène. Les résultats fournis par cette épreuve renseigneront sur la dose d'antigène à injecter et donneront d'utiles indications sur le résultat que l'on peut attendre de la vaccinothérapie. De fait, l'expérience a montré que chez des sujets présentant des manifestations cliniques analogues, la guérison s'obtient d'autant plus facilement que l'état d'intolérance dont ils faisaient preuve vis-à-vis de l'antigène était plus accusé. Ainsi donc l'état d'allergie (sensibilisation) des malades, apprécié par l'inoculation intra-dermique de mélitine (ou de protéines extraites de l'Abortus), mesure leur capacité réactionnelle et, par suite, l'étendue du bénéfice qu'ils sont capables de retirer des phénomènes inflammatoires provoqués par la vaccinothérapie. Cette constatation explique la raison pour laquelle les meilleurs résultats seront obtenus chez des sujets dont la maladie dure depuis quelque temps déjà. En conséquence, il sera préférable de ne pas instituer la vaccinothérapie à une

date trop proche du début, mais, au contraire, d'attendre que l'état allergique se soit prononcé. Ce n'est donc pas sur les modalités de la courbe thermique, comme le veulent certains auteurs, mais bien sur la réponse fournie par l'intra-dermo-réaction qu'il conviendra d'instituer ou de différer le traitement.

En présence d'un cas de mélitococcie on fera d'abord une injection intra-dermique de 1/10 de cc. de mélitine. La réaction sera « lue » au bout de 18 ou 24 heures. Les dimensions de la zone érythémateuse survenant au point de l'injection et son infiltration seront les deux éléments d'appréciation. La grandeur varie de la surface d'une lentille à celle d'une pièce de 5 francs (exceptionnellement jusqu'à celle d'une paume de main). La dose d'endoprotéine à injecter les jours suivants sera proportionnée à la réaction obtenue : elle s'échelonnnera entre 2/10 de cc. et 8/10 de cc. Pour un degré moindre de sensibilisation, on injectera une quantité d'antigène plus élevée. La voie d'introduction de l'antigène sera la voie intra-musculaire (la voie hypodermique est inutilement douloureuse, la voie intra-veineuse inutilement trop brutale). Si la dose employée a été judicieusement choisie, on assistera, dans les heures qui suivent l'injection, à l'apparition de phénomènes de choc (frisson, hyperthermie, etc.). Si ceux-ci ont atteint une acuité marquée, la guérison pourra être obtenue dès le lendemain et d'une manière définitive. Dans le cas contraire où la dose injectée n'aura pas été suffisante (où les phénomènes de choc consécutifs auront été

moins violents) on pourra observer, après une sédation momentanée, la reprise de la fièvre. Dans ce cas il y aura lieu, les jours qui suivront, de renouveler l'inoculation, mais à une dose double de la précédente. Cette progression de dose est indispensable pour les raisons que nous avons indiquées de l'accoutumance déjà acquise qui diminue d'autant l'étendue des réactions consécutives. Si une troisième injection était nécessaire, on doublerait de même la dose de la dernière injection.

Il est donc possible d'assurer la guérison par une injection unique (de dose suffisamment élevée) d'endoprotéine; l'observation que nous avons citée, ainsi que d'autres le prouvent. Mais les auteurs estiment préférable la méthode des injections successives qui permet de mieux tâter la susceptibilité de l'individu et qui, même au risque de retarder la guérison, rend les conditions du traitement plus acceptables par les malades, en évitant une réaction trop vive.

Ainsi donc : étroite adaptation des doses inoculées au degré de sensibilisation du malade, répétition des injections à intervalles rapprochés et à doses rapidement croissantes, telles sont les règles qui président à la mise en œuvre et au succès certain du traitement de la fièvre de Malte par l'endoprotéine de Cambessédès et Garnier.

En suivant les directives que nous venons de donner, on évitera les irrégularités inhérentes aux méthodes livrées à l'empirisme et on possédera une technique sûre, efficace et exempte de danger.

RAISONS du SUCCÈS de la TECHNIQUE

EXPLIQUANT LES ÉCHECS

DES AUTRES METHODES

Nous avons montré les conditions de succès de la vaccinothérapie anti-mélitococcique par les extraits de corps microbiens d'Abortus suivant la technique de Cambessédès et Garnier et il nous apparaît que c'est aujourd'hui la méthode qui doit être la plus certaine. Nous avons vu l'irrégularité des résultats obtenus par les autres méthodes et en particulier par la vaccinothérapie habituelle (stocks-vaccins et auto-vaccins). Bien plus, les conditions mêmes du succès de cette technique expliquent la raison des échecs des autres méthodes.

Après les phénomènes réactionnels intenses dont nous avons montré la nécessité pour obtenir la guérison, nous ne serons pas surpris de voir Courcoux, Lelong et Cordey pratiquer vainement 13 injections d'un auto-vaccin mélitococcique lorsque ces auteurs nous disent que ces injections, oscillant entre 250 millions et 1 milliard de germes, ne furent suivies d'aucune réaction locale ou générale.

De même nous concevrons aisément les échecs de Dargein : qu'il s'agisse d'un auto-vaccin introduit à très faibles doses (10 à 40 millions de germes) ou à doses plus élevées (400 à 500 millions) ou d'une injection encore plus concentrée (6 milliards) d'un vaccin sensibilisé par le sérum des malades, Dargein n'obtient aucune guérison, mais il observe bien que chez ses malades aucune réaction générale ne s'est produite.

Beaucoup plus démonstratives encore sont les observations de Sergent, Mignot, Kourilsky : chez un mélitococcique atteint depuis trois mois, ces auteurs pratiquent une série d'injections à petites doses ($1/4$ à $1/2$ cc.) du vaccin iodé de Ranque et Sénez. A chacune des injections correspond une légère réaction thermique et ils affirment avoir observé une amélioration non douteuse. Ils injectent ensuite deux doses plus élevées (2 à 3 cc.) qui déclenchent une violente réaction thermique suivie d'une guérison définitive.

De même Halbron, dans un cas de mélitococcie prolongée, employant successivement un stock-vaccin et un auto-vaccin, n'observe ni réaction violente ni résultat thérapeutique; plus tard et chez le même sujet, alors qu'il ne pratique qu'une injection unique d'un stock-vaccin, il provoque une violente réaction générale avec phénomènes de choc inquiétants allant jusqu'au collapsus mais aussi suivie de guérison.

Lemierre, Debré et leurs collaborateurs rapportent des observations dans le même sens.

Lemierre, Marchal et Jaubert ont rapporté un cas de mélitococcie de 6 mois qui, pour nous, ne manque pas d'intérêt : une intra-dermo-réaction fut pratiquée qui se montra extrêmement positive, atteignant les dimensions d'une paume de main, mais en même temps, chez ce malade particulièrement sensibilisé, cette même intra-dermo-réaction détermina l'éclosion de symptômes généraux et, après une très légère reprise, la guérison s'établit. Il est donc permis de penser qu'ici, grâce à l'état d'allergie du sujet, une dose infime d'antigène (mélitine) fut suffisante à déterminer choc et guérison. Cet exemple vient à l'appui du fait pratique dont les auteurs tiennent essentiellement compte dans leur technique que le degré de sensibilisation doit régler la quantité d'antigène à injecter.

A des faits aussi précis, qu'il nous soit permis d'ajouter cette remarque, empirique peut-être, mais faite par la plupart des praticiens, à savoir qu'« un vaccin quel qu'il soit n'agit bien que s'il provoque de la température ». On sait que pour des « raisons de clientèle », des laboratoires ont voulu s'attacher à produire des vaccins donnant peu ou pas de réaction, mais il est de notion pratique que l'effet thérapeutique s'en trouve diminué d'autant.

Comment expliquer les raisons du succès constant remporté par le vaccin endoprotéique que nous préconisons ? Qu'il s'agisse de vaccins par émulsion de corps microbiens ou de vaccins par broyage de corps microbiens, le processus de guérison, disent Cambessédès et

Garnier, est identique. C'est une question de dose d'antigène qui différencie les deux variétés de vaccins :

Lorsqu'un vaccin par émulsion remporte un succès, il le doit au même principe que le vaccin par broyage, c'est-à-dire à son degré antigénique (mis en rapport avec le degré de sensibilisation du sujet). Or, le vaccin endo-protéique possède un pouvoir antigénique très élevé, et l'on comprendra que, pour tous les degrés de sensibilisation des individus, il puisse constamment provoquer le choc protéinique et partant la guérison. En effet, chaque cc. de l'endoprotéine préconisée représente les albumines extraites de 2 centigrammes de corps microbiens secs (correspondant à 12 centigrammes de corps microbiens pesés à l'état humide) ce qui permet d'affirmer que 1 cc. de cette endoprotéine équivaut approximativement à 500 milliards de germes. C'est là un chiffre qu'on ne saurait mettre en parallèle avec les doses de vaccins habituellement employées, aussi nous concevons que, tout compte tenu du degré de sensibilisation individuelle, on puisse assister à des phénomènes réactionnels constants et suffisants.

Pour les mêmes raisons de pouvoir antigénique plus grand, il est de toute importance, dans la préparation d'un vaccin endoprotéique, de se servir d'un échantillon microbien isolé depuis peu de l'organisme humain (*Melitensis*) ou animal (*Abortus*). On sait, en effet, que les souches entretenues depuis longtemps en milieux artificiels perdent en vieillissant de leur pouvoir antigénique. C'est dans ce degré plus élevé du pouvoir antigénique que réside vraisemblablement la supériorité

constatée des auto-vaccins sur les stocks-vaccins habituels (stocks-vaccins de corps microbiens en émulsion). Mais nous remarquerons que le vaccin endoprotéique de Cambessédès et Garnier est un stock-vaccin (stock-vaccin de corps microbiens broyés) que, bien plus, il utilise l'Abortus et non le Melitensis. C'est bien là encore une preuve qu'il ne s'agit que d'une question de dose d'antigène et qu'avec un produit très actif la supériorité de l'auto-vaccin sur le stock-vaccin n'entre plus en ligne de compte.

En outre de son pouvoir antigénique élevé, le vaccin endoprotéique réalise des conditions pratiques considérables : les protéines microbiennes dont il est constitué sont en effet préférables à la simple émulsion de germes, car le praticien dispose ainsi, sous une forme soluble et dans un faible volume, d'une grande quantité d'antigène.

MODE D'ACTION

DE LA

VACCINOTHÉRAPIE ENDOPROTÉIQUE

Après avoir montré les raisons du succès de la méthode, il nous reste à examiner maintenant quel est son mode d'action.

On sait que, selon Wright, la vaccinothérapie agirait en renforçant le pouvoir d'immunisation spontanée de l'organisme vis-à-vis du germe infectant. Parmi les substances immunisantes élaborées par l'organisme, un rôle particulièrement grand reviendrait aux opsonines qui rendent les germes plus phagocyttables. Wright a même cru pouvoir, à l'aide de l'index opsonique, mesurer la valeur de la défense de l'organisme contre l'infection. D'après lui, l'étude du pouvoir opsonique du sérum, appliqué au cours de la vaccinothérapie, permettrait de saisir le mécanisme de ce traitement : après une phase négative suivant l'injection de vaccin et au cours de laquelle la résistance de l'organisme serait diminuée,

apparaîtrait une phase positive correspondant à l'état d'immunité qui se développe progressivement. Cette doctrine, basée sur une ingénieuse expérimentation, connut de nombreux partisans. Et le but, désormais poursuivi par les praticiens de la méthode fut de renforcer la production d'anticorps en injectant un vaccin et cela dès le début de la maladie. Mais les résultats ne furent pas ceux espérés, jetant ainsi le doute sur la valeur réelle de la doctrine. D'ailleurs l'étude clinique des cas les plus heureux n'apparaît pas toujours favorable à la conception de Wright. L'étude du mode d'action de la vaccinothérapie anti-mélicoccique par l'endoprotéine se prête particulièrement à discuter la théorie de l'auteur anglais.

A lire, en effet, notre observation comme aussi celles publiées par divers auteurs, dont Cambessédès et Garnier, nous sommes obligés de nous rendre compte que le succès thérapeutique indéniable a été obtenu « avec rapidité sinon avec brusquerie ». Or, une guérison aussi prompte (parfois en quelques heures) d'une maladie qui durait depuis des mois, ne cadre guère avec l'idée d'une action immunisante du vaccin. Nous ne réalisons pas très bien qu'une dose faible de corps microbiens tués puisse provoquer soudainement un état réfractaire alors que l'expérience démontre la nécessité d'un certain laps de temps avant de pouvoir observer la résistance de l'organisme à l'inoculation d'épreuve et la présence d'anticorps dans les humeurs.

Nous avons, en outre, insisté sur la constatation clinique suivante d'un rapport étroit existant entre la

rapidité de la guérison et l'intensité des phénomènes locaux et généraux provoqués par l'injection d'antigène (vaccin). Ce rapport est d'ailleurs si constant que toutes les observations de fièvre de Malte rapidement guéries par la vaccinothérapie mentionnent l'éclosion de choc. Dès lors, il paraît bien autorisé de penser à l'existence entre ces phénomènes inflammatoires et le processus de guérison, d'une relation pure et simple de cause à effet, plutôt que d'invoquer une élaboration d'anticorps qui n'a manifestement pas eu le temps de se produire.

Ainsi donc les conditions mêmes dans lesquelles un malade atteint de fièvre de Malte guérit par la vaccinothérapie suffisent à refuser à cette méthode tout rôle immunisant et il faut voir les causes de la guérison dans les conséquences du brusque conflit déclenché par l'introduction de l'antigène spécifique au sein d'un organisme sensibilisé. Nous ne chercherons pas à expliquer comment l'organisme peut tirer parti de cette réaction (nous entrerions dans des domaines extrêmement hypothétiques quant au mécanisme intime aboutissant à la guérison), mais un fait reste certain, c'est la nécessité pour y parvenir de provoquer une forte réaction générale : la vaccinothérapie réalise cette condition en mettant opportunément à profit un phénomène d'intolérance spécifique.

Mais d'autres procédés capables de déclancher les mêmes phénomènes généraux peuvent aboutir à des résultats thérapeutiques semblables. Nous n'en voulons pour preuve que les succès enregistrés dans un petit

nombre de cas il est vrai, à la suite de l'auto-hémothérapie ou de l'auto-sérothérapie, et il est permis de penser qu'un mode de protéinothérapie plus énergique permettrait un nombre plus grand de succès. Nous sommes ainsi amenés à penser que la vaccinothérapie spécifique (Cambessédès et Garnier préfèrent le mot : antigénothérapie) ne reconnaît pas un mode d'action différent de celui de la protéinothérapie. Le mécanisme curateur est toujours subordonné à la réaction générale de l'organisme. Tandis que la protéinothérapie utilise l'intolérance naturelle de l'organisme vis-à-vis d'une albumine étrangère quelconque introduite par voie parentérale, la vaccinothérapie spécifique met à profit l'intolérance acquise et élective de l'organisme vis-à-vis de l'antigène microbien homologue. Banale dans le premier cas, spécifique dans le second, la réaction de l'organisme est identique dans ses manifestations et ses effets.

Puisque la protéinothérapie et la vaccinothérapie aboutissent aux mêmes résultats, il semble de premier abord qu'on puisse les placer sur un pied d'égalité. A la réflexion, la vaccinothérapie offre des garanties plus nombreuses que la protéinothérapie. Qu'il nous suffise de rappeler que pour être efficace, la protéinothérapie doit susciter des phénomènes de choc suffisamment intenses, or, l'on n'y peut guère parvenir qu'en s'adressant à la voie intra-veineuse, non exempte de dangers. En outre, par les voies sous-cutanées ou intramusculaires, la sensibilité individuelle vis-à-vis de telle ou telle protéine ne peut être fixée d'avance et le

traitement protéinique devient alors purement empirique en oscillant sans moyen de contrôle entre l'injection inutile parce qu'insuffisante et l'injection dangereuse parce que trop forte. Au contraire la vaccinothérapie endoprotéique telle que la définissent Cambessédès et Garnier, groupe les avantages d'une vaccinothérapie spécifique (*Bacillus Abortus*) et d'une protéinothérapie spécifique dosable (protéines extraites des corps microbiens d'*Abortus*). Cette technique permet, en effet, de proportionner la quantité de produit inoculé à l'effet qu'on veut obtenir et donne la garantie d'un traitement spécifique dont il est possible d'établir la posologie. Les deux facteurs qui entrent en jeu pour régler l'étendue du conflit à instituer sont, nous l'avons vu, le degré de sensibilisation de l'organisme et la dose d'antigène introduite. Ainsi donc cette méthode est rationnelle, basée sur l'expérimentation. Nous comprendrons alors pourquoi nous sommes en droit de la préférer aux autres méthodes dont nous avons montré les insuccès fréquents, ces derniers trouvant leur explication d'une part dans les hasards d'une application empirique, d'autre part dans la conception que nous nous sommes faite du mode d'action de la vaccinothérapie.

CONCLUSIONS

Arrivé au terme de notre travail, nous nous résumons dans les conclusions suivantes :

1° La fièvre de Malte, maladie endémo-épidémique très répandue, d'étiologie et de diagnostic bien connus, constitue un chapitre très important de la pathologie générale. Si habituellement « elle ne s'accompagne point de décès » (10% des cas), son évolution chronique cachectisante, en dehors de la perte que représente pour l'individu une immobilisation et une convalescence prolongées, a fait souvent le lit de la tuberculose et provoqué la mort chez des sujets tarés. L'utilité est donc apparue réelle d'une lutte énergique contre cette affection.

2° Or, il faut convenir que les divers procédés thérapeutiques jusqu'ici employés ont fait preuve de résultats fort capricieux. Contre la mélitococcie, écrit Burnet, « la science ne nous a donné qu'une ressource : la vaccinothérapie... Elle est très discutée et malheureusement discutable. Les uns en exagèrent les échecs et les autres les succès ».

3° A l'irrégularité de ces résultats nous avons opposé la constance des succès que nous sommes en droit d'obtenir d'une nouvelle technique de vaccinothérapie, qui met en œuvre les protéines extraites de corps microbiens d'Abortus de Bang et dont nous avons rapporté une observation absolument démonstrative.

4° Cette technique expérimentée au sein du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté par Cambessédès et Garnier, et qui représente l'application à la fièvre de Malte d'une méthode générale imaginée par Reilly, possède cette valeur d'efficacité que le principe même qui régit son succès explique les échecs des autres méthodes. Elle repose essentiellement sur la détermination d'un choc protéinique spécifique dosé d'après le degré de sensibilisation (allergie) de l'individu, c'est-à-dire d'après les résultats de l'intra-dermo-réaction et grâce auquel se produit la guérison.

5° Dépassant le cadre de l'infection mélitococcique, l'étude du mode d'action de la vaccinothérapie anti-mélitococcique nous a conduit à démontrer l'existence de rapports étroits entre la vaccinothérapie et la protéinothérapie et à conclure que, contrairement à la doctrine de Wright, la vaccinothérapie opérante n'a pas besoin de « renforcer la production d'anticorps » mais suffit à amener la guérison par le seul choc protéinique et spécifique.

Vu : *Le Doyen*,
BALTHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse*
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBLANT et LISBONNE. — Sur l'épidémiologie de la fièvre ondulante en France (*Off. Intern. d'Hyg. publ.* XXI, 29, 1915).
- AUBLANT, DUBOIS, LAFENÊTRE, LISBONNE. — La fièvre ondulante en France. (*Revue d'Hyg.*, n° 12, p. 1.090, 1925.)
- BANG. — La fièvre ondulante et l'avortement épizootique (Congrès intern. de microbiologie, Paris, 20 juillet 1930.)
- BASSET-SMITH. — The treatment of mediterranean fever by means of vaccine (*Journal of Trop. Med. and Hygiene*, 1907.)
- BETHOUX. — La fièvre de Malte dans le département de l'Isère (Soc. de Méd. et de Pharm. de l'Isère; séance du 24 juin 1927, et *Dauphiné Médical*, fév. 1928.)
- BETHOUX. — Fièvre de Malte traitée et guérie par des injections intra-veineuses de trypaflavine (*Soc. Méd. des Hôp.*, 7 févr. 1930.)
- BEZANÇON et PHILIBERT. — Précis de pathologie générale.
- BOHLAND. — *Deut. Med. Woch.* 1914, n° 29, p. 797.
- BRÉMONT. — Contribution à l'étude du traitement de la fièvre de Malte par la chimiothérapie acridinique (Thèse de Paris, 1930).

BURNET. — La fièvre ondulante et le melitensis (*Paris Médical*, 4 juin 1927.)

CAMBESSÉDÈS. — Notions d'épidémiologie intéressant la prophylaxie de la fièvre de Malte. (*Annales d'Hygiène*, sept. 1931.)

CAMBESSÉDÈS. — Contribution à l'épidémiologie de la fièvre ondulante. (*Annales d'Hygiène*, fév. 1932.)

CAMBESSÉDÈS et COCHEZ. — (*Sup. de Méd. et d'Hyg. Trop.*, 5 juillet 1928.)

CAMBESSÉDÈS et GARNIER. — La vaccinothérapie de la fièvre de Malte; indications techniques et résultats. (*Paris Médical*, n° 12, 1929.)

CAMBESSÉDÈS et GARNIER. — Traitement pratique de la fièvre de Malte. (*La Médecine*, déc. 1929, n° 17.)

CANTALOUBE. — La fièvre de Malte et la chèvre. (*Progrès Médical*, 21 févr. 1925.)

CARINI (A.). — Lipovaccinazione nella melitococcia (*Ann. Clinica Med.*; Anno XI, 15 déc. 1921, pp. 401-407.)

COURCOUX, LELONG, CORDEY. — Notes sur un cas parisien de mélitococcie. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 7 juillet 1922.)

COURTOIS-SUFFIT, GARNIER, LIÈGE. — (*Gaz. des Hôp.*, 1926, n° 70, p. 1.125.)

COURY (Alfred). — La vaccinothérapie dans la fièvre de Malte. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 juin 1922.)

DARRÉ et LAFAILLE. — Un cas de fièvre de Malte guéri par les injections intraveineuses de trypaflavine. (*Bull. de l'Ac. de Méd.* T. C. 1928, p. 996.)

- DEBRÉ (Robert), MARIE (Julien), GIROUD (Paul). — Fièvre ondulante autochtone; produit de l'épreuve à la mélitine de Burnet. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 16 déc. 1927.)
- DURAN DE COTTES. — (*Revista española de Medicina y Cirugía*, sept. 1919.)
(*Gazetta degli ospedali*, Anno XLII, n° 26, 31 mars 1921.)
- FERRO (P.). — La protéinothérapie nella febbre mediterranea.
- FISCHER und MAUGER. — Untersuchungen über immunisierung gegen Mittelmeerfieber (*Zeitschr. f. immunitätsforsch* LXV 1930.)
- FIESSENGER et BLUM. — Fièvre de Malte à forme ambulatoire traitée par la vaccinothérapie.
- FONTANEL, GOUEL. — Fièvre de Malte et gonacrine. (*Arch. Soc. des Sc. Méd. et Bibl. de Montpellier*, t. I, 1929-1930.)
- IZAR. — Chimiothérapie de la mélitococcie in Ressegna internazionale di Clinica e Terapia; t. VII, n° 11, nov. 1927.)
- IZAR et MASTROJENI. — Sur la chimiothérapie de la fièvre de Malte. (*Boll. della Soc. di Biol. Speriment.*, déc. 1926; *Riforma Medica* 1927, n° 5.)
- LACRIFFOUL, ARNAL et ROGER. — (*C. R. Soc. Biol.*, fév. 1910.)
- LAUZE. — Douze cas de maladies infectieuses graves traitées par le choc colloïdoclasique. (*Sud. Médical*, 15 avril 1922.)
- LEDoux, ARCHER, CLERC. — Fièvre ondulante d'origine bovine. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 17 fév. 1928, et *Revue de Méd.*, n° 9, 1928.)
- LEMIERRE, MARCHAL, JAUBERT. — Un cas de fièvre ondulante autochtone — valeur diagnostique et thérapeutique de l'intra-dermo-réaction de Burnet. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 déc. 1927.)

- LISBONNE. — Fièvre de Malte et auto-vaccinothérapie. (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 4 juin 1928.)
- LISBONNE. — La fièvre ondulante; des difficultés de sa prophylaxie. (*L'Hyg. Soc.*, n° 11, p. 163, 25 mars 1929.)
- LISBONNE et BALMES. — Chimiothérapie de la mélitococcie. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CII, 1929, p. 1.573.)
- LISBONNE et CARRÈRE. — Etiologie de la mélitococcie. (*Journal Médical Français*, mai 1929.)
- LIVIERATO (Spiro). — La Brucellose en Grèce (*Presse Médicale*, 6 fév. 1932.)
- MALLET. — La fièvre de Malte devant l'Hygiène. (Thèse de Paris, 1930.)
- MONTEL. — Une petite épidémie familiale de fièvre ondulante; rôle de la contagion directe. (*Soc. Méd. Mil. Franç.*, n° 5, 1929.)
- NICOLLE et CONSEIL. — Vaccination préventive par voie digestive chez l'homme. (*C. R. Ac. des Sciences*, CLXXIV, 13 mars 1922, pp. 724-727.)
- ORTICCINI. — Nouvelles perspectives sur la fièvre de Malte. (*Le Sud Médical et Chirurgical*, 15 janvier 1930.)
- PANISSET. — La fièvre ondulante et l'avortement épizootique. (*Revue Générale de Méd. Vét.*, xxxix, 1920, p. 129.)
- PARTEARROYO (F. R. DE). — La quimioterapia en la fiebre de Malta. (*Arch. Med. Cirurg. y Especialid.* (, 14 avril 1923, pp. 62, 66.)
- RANQUE et SENEZ. — Deux cents cas de fièvre de Malte en Provence. (*Marseille Médical*, 15 juillet 1923.)
- REILLY et COSTES. — Au sujet du traitement de quelques septicémies. (*Bull. Méd.* 1929, p. 326.)

ROZIÈS (d'Aups). — Traitement curatif de la mélitococcie.
(*Journal Médical Français*, mai 1929.)

ROZIÈS. — Vaccination préventive de l'homme contre la fièvre
ondulante. (*Progrès Médical*, 29 sept. 1929.)

SÉE. — (*Gaz. des Hôp.*, 22 mars 1924.)

SENTIS. — Traitement de la fièvre de Malte par l'auto-vaccin.
(*Bull. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 3^e année,
fév. 1922, pp. 214-216.)

SERGET (E.) et LHÉRITIER (A.). — Essais de sérothérapie dans
la fièvre ondulante. (*Annales de l'Institut Pasteur*, t.
XXXIII, mai 1919.)

SERGET, MIGNOT et KOURILSKY. — A propos d'un cas de fièvre
de Malte. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 5 fév. 1926.)

SOULEYRE (O.). — Recherche d'une méthode de colloïdoclaso-
thérapie dans la fièvre méditerranéenne. (*Bull. Soc. Méd.
des Hôp. de Paris*, 3^e année, XLV, 18 fév. 1921.)

WENDT (H.). — Zur vakizinotherapie des Febris undulans
« Bacillus Abortus » Bang. (*Munch. Med. Woch.*, n° 4,
25 janvier 1929, p. 149.)

WURTZ, DANLOS, TANON. — (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 déc.
1908.)

ZIEMANN (H.). — Ueber die Behandlung des Maltafiebers und
des infektions Abortes der Rinder mit Kollargol und
ähnlichen Präparaten. (*Deutsche Med. Wochenschrift*,
XLVII, 5 mai 1921, p. 500.)

TABLE des MATIÈRES

	Page
Introduction	15
Thérapeutiques divers	23
Traitement curatif	24
Médications anti-infectieuses	25
» de choc	26
» spécifiques	28
Observation	35
Discussion de l'observation	43
Endoprotéine de Cambessédès et Garnier	47
Préparation	47
Expérimentation	48
Technique de la méthode	52
Raisons du succès de la technique	55
Mode d'action de la vaccinothérapie endoprotéique	61
Conclusions	67
Bibliographie	70

IMPRIMERIE —
E. MOUYSSET
145 bis, Rue d'Alésia
—— PARIS-XIV.

